

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
26 septembre 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/074278 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00905

(22) Date de dépôt international : 14 mars 2002 (14.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/03521 15 mars 2001 (15.03.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LAB-
ORATOIRES PHARMASCIENCE [FR/FR]; 10, avenue
de l'Arche, F-92400 Courbevoie (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MSIKA,
Philippe [FR/FR]; 226, rue Marcadet, F-75018 Paris (FR).
CHOULOT, Jean-Christophe [FR/FR]; 6, square Pier-
refite, F-78120 Rambouillet (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 07
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: TOPICAL COMPOSITION CONTAINING AN ASSOCIATION OF AVOCADO FURANE LIPIDS AND
ISOFLAVONES

(54) Titre : COMPOSITION TOPIQUE COMPRENANT UNE ASSOCIATION DE LIPIDES FURANQUES D'AVOCAT ET
D'ISOFLAVONES

(57) Abstract: The invention relates to a topical composition comprising an association of avocado furane lipids and isoflavones. The topical composition can also comprise a lupin peptide extract. The composition can be used to combat all types of ageing and more particularly improves the energy metabolism of senescent skin. The invention also relates to an associated cosmetic treatment method and to the use of said composition in the production of a dermatological composition designed to improve the energy metabolism of senescent skin.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones. La composition topique peut en outre comprendre un extrait peptidique du lupin. Cette composition est utile pour lutter contre tous les types de vieillissement et plus particulièrement permet une amélioration du métabolisme énergétique de la peau sénescence. La présente invention est également relative à la méthode de traitement cosmétique associée et à l'utilisation de cette composition pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à améliorer le métabolisme énergétique de la peau sénescence.

WO 02/074278 A1

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

1

Composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones

La présente invention concerne des compositions
5 topiques contenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones permettant de combattre le vieillissement de la peau.

Le vieillissement de la peau est souvent décrit
10 comme apparaissant de deux façons. La première est le vieillissement chronologique ou intrinsèque, tandis que la deuxième est le vieillissement extrinsèque, à savoir le vieillissement provoqué par l'environnement; ceci est plus particulièrement le cas du photovieillissement, à
15 savoir le dommage fait à la peau du fait des effets directs ou indirects de la lumière ultra-violette. De nombreux autres facteurs contribuent à accélérer le vieillissement endogène de la peau. Ils incluent l'exposition au soleil, les radicaux libres, certains
20 changements hormonaux associés à la vieillesse et le tabac.

Les compositions selon la présente invention sont utiles pour lutter contre tous ces types de vieillissement cutané.
25

L'aspect énergétique du métabolisme cellulaire de la peau en fonction de l'âge a été étudié par spectroscopie par résonance magnétique du phosphore ^{31}P par L.Declercq et al , « Influence of Age and Ultraviolet A Exposure upon Energy Metabolism of Human Skin : an in vivo Study
30 by ^{31}P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy », XXist IFSCC International Congress 2000, Berlin. Le

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

2

vieillissement de la peau est associé à une perte de l'optimum des fonctions et de la capacité de réserve énergétique de la peau et à une diminution de la possibilité de réponse aux stimuli, résultant de changements apparaissant au niveau cellulaire. Par exemple, les kératinocytes et fibroblastes montrent une diminution de l'espérance de vie in vitro avec l'âge, certainement due à une diminution de la réponse mitotique. Par exemple encore, l'exposition chronique aux irradiations UV et aux autres facteurs liés à l'environnement augmentent le processus de vieillissement de la peau et conduit notamment à une expression perturbée des gènes associés à la prolifération et à la différenciation. Enfin, un autre exemple du vieillissement de la peau à l'échelle cellulaire se situe au niveau de la réparation de la barrière cutanée après agression, qui est lente pour les peaux âgées, la capacité de cicatrisation étant également ralentie pour les peaux âgées.

Le processus de vieillissement donne lieu au niveau cellulaire à une accumulation de dommages de type oxydatif aux molécules essentielles telles que les lipides des membranes, les protéines et l'ADN. Ainsi les mutations d'ADN mitochondrial s'accumulent pendant ce processus de vieillissement et sont significativement accrues dans une peau photovieillie. Une des fonctions principales des mitochondries est de fournir de l'énergie aux cellules par un procédé de phosphorylation oxydative. De sorte que la conséquence biologique de l'accumulation de mutations d'ADN mitochondrial serait de réduire la capacité de la cellule à produire de l'ATP. Dans la mesure où la capacité de réponse à des stimuli et à

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

3

neutraliser les agressions nécessite de l'énergie, l'accumulation des mutations d'ADN mitochondrial pourrait en partie expliquer la capacité de réponse réduite des peaux sénescents et en particulier photovieillies.

5 Il a notamment été conclu de cet article ci-dessus cité qu'un traitement réparateur de la barrière cutanée et qui accroît l'auto-défense des peaux sénescents conduit à un besoin amoindri en consommation d'énergie dans des conditions d'agression aiguë (notamment
10 exposition UVA). Ainsi, l'AMP permet l'augmentation de l'ATP cellulaire et augmente la synthèse de l'ADN dans les fibroblastes sénescents.

15 On a maintenant trouvé que l'application d'une composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones permettait de combattre le vieillissement extrinsèque ou intrinsèque de la peau, quelle que soit son origine. Parmi les causes de
20 ce vieillissement cutané contre lesquels la composition selon l'invention peut être utile, on peut citer les irradiation UV, les agressions oxydantes notamment dues à l'environnement, les changements hormonaux notamment du fait de la ménopause. Ces causes ont un effet direct sur
25 l'altération de l'ADN mitochondrial, la diminution des mitoses, la diminution de l'ATP cellulaire et la diminution de l'énergie disponible pour le métabolisme et les réponses aux stimuli.

Par ailleurs, la composition selon l'invention peut
30 également être utile pour faciliter la cicatrisation de la peau et soigner les brûlures de la peau.

En particulier, cette association permet de

WO 02/074278

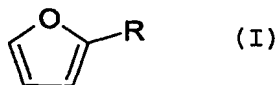
PCT/FR02/00905

4

restaurer le niveau énergétique cellulaire nécessaire au métabolisme cellulaire par stimulation du métabolisme du phosphore mitochondrial.

La présente invention a trait à ces compositions
5 topiques, à la méthode de traitement cosmétique associée et à l'utilisation de cette composition pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à améliorer le métabolisme énergétique de la peau sénescante. Plus particulièrement, l'invention a trait à
10 l'utilisation de cette composition pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à améliorer le métabolisme énergétique cellulaire lié au métabolisme du phosphore mitochondrial.

15 « Par lipides furaniques d'avocat », on entend selon l'invention les composants répondant à la formule (I):



20

dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C₁₁-C₁₉, de préférence C₁₃-C₁₇, saturée ou comprenant une à trois insaturations éthyléniques et/ou acétyléniques.

25 A titre de lipide furanique d'avocat on peut notamment citer le 2-furanyl-8-11-*cis*-heptadécadiène (nom INCI.= 2-heptadecadienylfuran).

Bien souvent les compositions topiques selon la
30 présente invention contiennent, à titre de lipides furaniques d'avocat un mélange de composants de formule (I), mais ils peuvent également être présents sous forme

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

5

pure dans le cadre de la présente invention.

Ces lipides furaniques d'avocat peuvent être obtenus par voie de synthèse chimique ou d'extraction des
5 feuilles ou du fruit ou distillation de l'huile d'avocat.

Une des méthodes qui peut être mise en oeuvre pour obtenir des lipides furaniques d'avocat et qui est l'objet de la demande de brevet PCT/FR00/2601 consiste à soumettre une fraction d'insaponifiable d'huile d'avocat
10 à une étape de distillation moléculaire.

L'insaponifiable peut être obtenu par séchage contrôlé du fruit, extraction de l'huile par pression à froid, distillation moléculaire préalable de l'huile avant saponification par la potasse éthanolique,
15 extraction de l'insaponifiable dans une colonne à contre-courant par un solvant organique, filtration, lavage et désodorisation.

L'étape de distillation moléculaire finale de l'insaponifiable est alors réalisée avec des moyens de
20 température réglés pour une température comprise entre 100 et 160°C et des moyens de pression réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg.

En particulier, les moyens de température sont réglés pour une température comprise entre 100 et 140 °C
25 et les moyens de pression sont réglés pour une pression comprise entre 10^{-3} et $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg, pour obtenir un distillat comprenant principalement des lipides furaniques d'avocat. En effet, par ce procédé, des alcools gras polyhydroxylés d'avocat peuvent également
30 être produits simultanément.

Cette étape de distillation moléculaire de l'insaponifiable, ainsi que toutes autres distillations

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

6

moléculaires pouvant être mise en oeuvre dans le procédé de l'invention, comme décrit ci-dessus, sont de préférence réalisées en utilisant un dispositif choisi parmi les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

Les distillateurs moléculaires de type centrifuge sont connus de l'homme du métier. Par exemple, la demande EP- 0 493 144 décrit un^e distillateur moléculaire de ce type. D'une manière générale, le produit à distiller est étalée en couche mince sur la surface chauffée (surface chaude) d'un rotor conique tournant à grande vitesse. L'enceinte de distillation est placée sous vide. Dans ces conditions, il y a évaporation et non pas ébullition, depuis la surface chaude, des constituants de l'insaponifiable, l'avantage étant que l'huile et l'insaponifiable (ces produits étant réputés fragiles) ne sont pas dégradés au cours de l'évaporation.

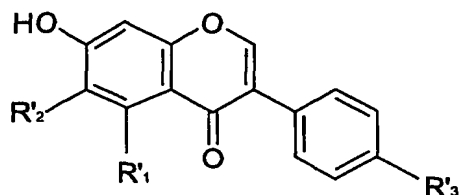
Les « isoflavones » utilisables selon la présente invention sont obtenues par synthèse chimique ou sont des substances naturelles extraites de produits naturels, notamment à partir de végétaux tels que le soja, le trèfle, le lupin, les pépins de pomme etc. Bien souvent les compositions topiques selon la présente invention contiennent, à titre d'isoflavones un mélange de différentes isoflavones, mais elles peuvent également être présentes sous forme pure dans le cadre de la présente invention. Par ailleurs, on distingue les formes aglycones des isoflavones et les formes glycosylées de ces dernières. Ces diverses formes se trouvent le plus souvent en mélange. Elles sont illustrées par les formules suivantes.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

7

Formes aglycones, de formule :



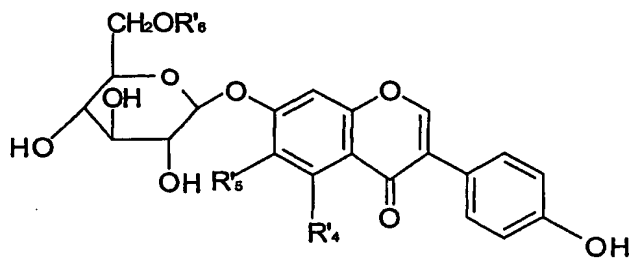
- 5 dans laquelle R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'₃ représente un groupe hydroxy.

Avantageusement, selon la présente invention, R'₁, R'₂ et

- 10 R'₃ représentent :

R' ₁	R' ₂	R' ₃	Nom du composé
H	H	OH	Daidzéine
OH	H	OH	Génistéine
15 H	OCH ₃	OH	Glycitéine

Formes glycosylées, de formule :



- 20 dans laquelle R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'₆ représente un atome d'hydrogène.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

8

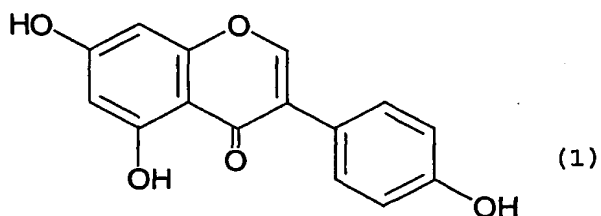
Avantageusement, selon la présente invention R'₄, R'₅ et R'₆ représentent :

	R' ₄	R' ₅	R' ₆	Nom du composé
5	H	H	H	Daidzine
	OH	H	H	Génistine
	H	OCH ₃	H	Glycitine

Les formes glycosylées des isoflavones sont les plus
10 abondantes dans la nature.

On préfère, à titre d'isoflavones, les isoflavones naturelles telles que la génistéine (1), la daidzéine ou la glycitéine.

15



En particulier, la génistéine ou 4,5,7-
25 trihydroxyisoflavone utilisable selon la présente invention peut être un produit d'origine végétale et notamment de soja, titrant 85 à 90 % en poids de génistéine, notamment le produit commercialisé par la société Buckton Scott sous le nom "génistéine titrée à
30 85%".

Avantageusement, la composition selon la présente invention comprend en outre un extrait péptidique de
35 lupin.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

9

Cet « extrait peptidique de lupin » peut avantageusement être obtenu par le procédé décrit dans la demande de brevet publiée sous le numéro WO00/62789 :

- 5 L'extrait sec de lupin comprend de préférence au moins 70%, de préférence au moins 80 % de peptides.

Ces peptides sont obtenus par hydrolyse de la fraction protéique de lupin.

- 10 L'hydrolyse peut être effectuée par n'importe quel moyen approprié, notamment une hydrolyse enzymatique.

Un procédé de préparation d'un tel extrait peptidique de lupin comprend les étapes suivantes :

- préparation d'un tourteau de lupin délipidé et broyé ou d'une farine de lupin (lipidée) micronisée,
- 15 - extraction des fractions protéiques et osiques solubles ou précipitation à pH acide (4 ou 5) selon le point isoélectrique,
- éventuellement séparation de la fraction protéique,
- hydrolyse de la fraction protéique et récupération,
- 20 éventuellement après filtration, de l'extrait protéique.

- Les farines de lupin lipidées ou délipidée, les extraits péptidiques comprenant encore les sucres peuvent être utilisés à titre d'extrait péptidiques de lupin pouvant
- 25 être compris dans l'association selon la présente invention.

De préférence, l'extrait peptidique présente la composition en acides aminés suivante (pourcentage en poids par rapport au poids total d'acides aminés).

30

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

10

Amino-acides	%/AA totaux
ASP	11,3
GLU	23,2
SER	5,1
HIS	1,7
GLY	3,4
THR	3,2
ALA	2,8
ARG	10,3
TYR	6,1
CYS-CYS	2,4
VAL	3,8
MET	0,2
PHE	7,0
ILE	3,3
LEU	7,9
LYS	3,7
PRO	4,4

La composition selon la présente invention peut
contenir avantageusement, à titre d'extrait peptidique de
5 lupin le produit commercialisé par les laboratoires
Pharmascience sous la marque ACTIMP 193® qui est une
solution de peptides de lupin à 10% dans l'eau.

Toute composition selon l'invention comportant en
10 outre un extrait peptidique de lupin est particulièrement
adaptée au traitement cosmétique du vieillissement cutané
postménopausal.

L'invention comprend ainsi notamment la composition
15 qui contient de 0,05 à 0,2% en poids de 4,5,7-trihydroxy-
isoflavone(p/p), de 0,5 à 2% en poids (p/p) de 2-furanyl-
8-11-cis-heptadécadiène et de 1,5 à 3 % en poids (p/p) de
peptides de lupin mis en solution à 10% dans l'eau, par

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

12

Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utiliser comme produit de soin, comme
5 produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme simple produit déodorant.

La composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants
10 hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces
15 différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules
20 lipidiques et ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, et de préférence de 5 à 50% du poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et
25 les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, et de préférence
30 de 0,5 à 20% du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

11

rapport au poids total de la composition topique.

On a ainsi démontré, notamment aux exemples 9 et 10 pour le produit selon l'exemple 1, que l'application de ce produit permet une amélioration du statut énergétique de la peau.

Ainsi toute composition selon l'invention comportant en outre un extrait peptidique de lupin permet d'améliorer le métabolisme énergétique cellulaire lié au métabolisme énergétique cellulaire lié au métabolisme du phosphore mitochondrial.

A des fins de simplification, sauf indication contraire, toute composition topique est utile dans un but dermatologique ou cosmétique dans ce qui suit.

La composition selon l'invention comprend un support cosmétiquement acceptable, c'est à dire un support compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et ou non-ionique.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

13

(huile d'abricot, huile de tournesol, de prune), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme
5 matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire d'abeilles).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le
10 stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer),
15 les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles' on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels
20 métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les peptides (de lupin par exemple) les acides
25 aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxy-acides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E)
30 et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

14

Selon l'invention, on peut, entre autres, associer au moins un dérivé lipidique furanique d'avocat et d'isoflavones à d'autres agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et ou la prolifération et ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinolique et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les phyto-oestrogènes ou l'acide kojique ;
- les antibactériens tels que l'octanediol ;
- les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et ou les muqueuses tels que certains dérivés de sucres ;
- les anti-fongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles ou leurs sels, les composés de la famille des allylamines, les dérivés de glycine (hydroxyméthylglycinate de sodium par exemple), la piroctone olamine ou encore l'octopirox ;
- des apaisants tels que l'acide salicylique, le lupeol, l'allantoïne et le Silanediol Salicylate ;
- des agents anti prurigineux comme la glycine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxycarboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxy-acides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

15

tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters;

- les anti-séborrhéiques ;
- 5 - les anti pelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les anti-bactériens et les actifs présentant une activité antiacnéique ;
- des substances décrites comme présentant des
- 10 effets anti-irritants, en particulier vis-à-vis de composés irritants éventuellement présents dans les compositions.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les

15 hydratants tels que les polyols (par exemple la glycérine), les vitamines (par exemple le D-panthénol), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants (allantoïne, eau de bleuet), les filtres UVA et UVB, les agents matifiants et les pigments réflecteurs de lumières

20 tels que des mélanges de titane et de mica.

On peut aussi ajouter des actifs antirides avec par exemple du rétinol et ses dérivés (rétinaldéhyde), des vitamines (vitamine C, D, B6) des agents anti-glycation, des modulateurs de Heat Shock Protein.

25

La peau étant constituée de bien d'autres composants que le collagène et les fibroblastes, il s'avère intéressant lorsque l'on utilise l'association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones selon l'invention,

30 de favoriser en même temps la synthèse de ces autres composants comme par exemple les lipides (grâce à des agents modulateurs la synthèse des lipides cutanés avec par

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

16

exemple des peptides de lupin, des concentrats d'huiles végétales comme le tournesol) et ou de favoriser la prolifération d'autres composants cellulaires comme par exemple les kératinocytes.

5

Les compositions topiques selon l'invention incluent typiquement entre 0,1 et 10% en poids (p/p), de préférence entre 0,1 et 5% en lipide furanique d'avocat ou un mélange de ces derniers et entre 0,01 et 10% (p/p) en poids d'isoflavones, exprimé en isoflavones pures ou un mélange de ces derniers, de préférence entre 0,01 et 5% par rapport au poids total de la composition topique.

10

Lorsque les compositions topiques selon l'invention contiennent en outre de l'extrait peptidique de lupin, il peut être présent en solution à 10% dans l'eau entre 0,1 et 10% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique, et de préférence de 0,1 à 5%.

15

Lesdites compositions selon l'invention peuvent être choisies pour une utilisation de jour et/ou de nuit sur le visage, le corps et les mains.

20

Les compositions topiques selon l'invention ont un effet d'amélioration du métabolisme énergétique de la peau sénescence. On peut obtenir les premiers résultats au niveau de l'énergie cellulaire après quelques heures de traitement avec les compositions de l'invention.

25

La mesure du statut énergétique de la peau peut avantageusement être effectuée par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du Phosphore 31.

30

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du Phosphore 31 constitue une méthode *in vivo* non invasive adaptée pour étudier le métabolisme oxydatif

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

17

cutané. Cette méthode est notamment connue en relation avec l'étude de la viabilité des tissus agressés par brûlure (T.Nagel, « The slotted Crossover Surface Coil : A detector for in vivo NMR of Skin », *Magnetic resonance in medicine* 16, 252-268 (1990)).

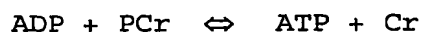
Cette même méthode par spectroscopie RMN du ^{31}P , décrite plus en détail dans l'exemple 9 a également été démontrée comme étant utile pour mesurer

- l'ATP, qui procure l'énergie aux structures cellulaires et à l'activité métabolique,

- La phosphocréatine (PCr), qui constitue une réserve d'énergie donnant un phosphore à l'ADP pour l'obtention de l'ATP. Elle se situe dans l'épiderme et le derme papillaire,

- Le phosphore inorganique (Pi),

Ainsi la phosphocréatine est chargée de reconstituer les réserves d'ATP consommées lors d'une période d'ischémie cellulaire en fournissant un groupement phosphate aux molécules d'ADP selon la réaction catalysée par la créatine phosphokinase :



Les rapports PCr/Pi et PCr/ATP sont un reflet du statut énergétique d'un tissu (ZEMTSOV, "Human in vivo ^{31}P spectroscopy of skin: potentially a powerful tool for noninvasive study of metabolism in a cutaneous tissue" *J Dermatol Surg Oncol.*; 15(11):1207-11, 1989). De même, ATP/Pi reflète le niveau d'énergie disponible.

30

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

18

Les exemples suivant illustrent la présente invention.

Exemple 1 : Crème de soin contenant des pigments
réflecteurs de lumière

5

10

15

20

25

30

Ingrédients	% en poids
Eau	48,48
Squalène	5,37
Vaseline	5,00
Glycérine	5,00
Neopentanoate d'isodecyle	5,00
Tétraéthylhexanoate de pentaérythrityle	5,00
Cyclométhicone	4,35
Alcool de cétéaryle	2,89
Peptide de lupin(1)	2,00
Myristate de myrsityle	2,00
Laureth-23	2,00
Silice	1,59
2-Heptadecadienylfuran	1,00
Cire d'abeille	1,00
Gomme de sclérotium	1,00
PEG-6	0,90
Phénoxyéthanol	0,80
Polyacrylamide	0,80
Stéarate de glycéryle	0,70
Diméthiconol	0,65
Glucoside de cétéaryle	0,60
Parfum	0,50
Acétate de tocophéryle	0,50
Sorbate de potassium	0,45
Méthylparaben	0,40
C13-C14 isoparafine	0,40
Oxyde de titane	0,39
Propylparaben	0,30
Ceteareth-33	0,195
Acide citrique	0,14
Laureth-7	0,10
Palmitate de cétyle	0,10
Cocoglycérides	0,10
4,5,7-trihydroxyisoflavone	0,10
Disodium EDTA	0,10
Oxyde de fer	0,02
Hydroxyde de sodium	0,03
Acétate de rétinyle	0,015
Linoléate d'éthyle	0,015
Linolénate d'éthyle	0,015

(1) ACTIMP ©193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

19

Exemple 2 : Emulsion anti ride

	Ingrédients	% en poids
5	Eau	QSP 100
	Squalène	5,00
	Vaseline	5,00
	Glycérine	5,00
	Neopentanoate d'isodecyl	5,00
	Tetraéthylhexanoate de pentaerythrityle	5,00
10	Cyclométhicone	4,00
	Alcool de cétéaryle	3,00
	Myristate de myristyle	2,00
	Laureth-23	2,00
	Silice	2,00
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Cire d'abeille	1,00
15	Gomme de sclérotium	1,00
	PEG-6	1,00
	Polyacrylamide	0,80
	Stéarate de glycéryle	0,70
	Diméthiconol	0,70
	Glucoside de cétéaryle	0,60
20	C13-14 Isoparaffine	0,40
	Acide citrique	0,14
	Laureth-7	0,10
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Hydroxyde de sodium	0,03
	Système conservateur	QS
25	Parfum	QS
30		

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

20

Exemple 3 : Emulsion fluide anti-âge

5	Ingrédient	% en poids
	Eau	QSP 100
	Squalène	5,00
	Vaseline	5,00
	Glycérine	5,00
10	Neopentanoate d'isodecyle	5,00
	Tetraéthylhexanoate de pentaerythrityle	5,00
	Cyclométhicone	4,00
	Alcool de cétéaryle	3,00
	Peptide de lupin(1)	0,1 à 10
15	Myristate de myristyle	2,00
	Laureth-23	2,00
	Silice	2,00
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
20	Cire d'abeille	1,00
	Gomme Sclérotium	1,00
	PEG-6	1,00
	Polyacrylamide	0,80
	Stearate de glycéryle	0,70
25	Diméthiconol	0,70
	Glucoside de cétéaryle	0,60
	C13-14 Isoparaffine	0,40
	Acide citrique	0,14
	Laureth-7	0,10
30	Isoflavones (85% genistéine)	0,01 à 10
	Hydroxyde de sodium	0,03
	Système conservateur	QS
	Parfum	QS

35 (1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

40

45

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

21

Exemple 4 : Crème de jour anti-âge

5	Ingrédient	Poids en %
	Eau	QSP 100
	Tetraéthylhexanoate de pentaérythrityl	5,00
10	Neopentanoate d'isodecyle	5,00
	Squalène	3,00
	Dextrine	3,00
	Cyclométhicone	3,00
	Alcool de cétéaryle	2,50
15	Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
	Glycérine	2,00
	Laureth-23	2,00
	Myristate de myristyle	2,00
	Cyclopentasiloxane	2,00
20	Nylon-6	1,50
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Glucoside de cétéaryle	0,60
	Cire d'abeille	0,50
25	Citrate de sodium	0,40
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Diméthiconol	0,40
	Stéarate de Glycéryle	0,35
	Disodium EDTA	0,30
30	Hydroxyde de sodium	0,30
	Arylate crosspolymer	0,25
	Gomme xanthane	0,15
	Glucose	0,12
	Acide citrique	0,08
35	Système conservateur	QS
	Parfum	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires
Pharmascience

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

22

Exemple 5 : Emulsion eau dans huile pour la protection solaire

5	Ingrédient	Poids en %
	Eau	QSP 100
	Triglycéride Caprylique/Caprique	15,20
	Dioxyde de Titane	5 à 20
10	Palmitate d'octyle	4,64
	Glycérine	4,5
	Cyclométhicone	4,0
	Oxyde de zinc	1 à 15
	Cetyl Diméthicone Copolyol	3,50
	2-Heptadecadiénylefuran	0,1 à 10
15	Octanoate de cétéaryle	3,50
	Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
	Benzoate de C12-15 alkyle	3,50
	Hyaluronate de sodium	2,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Diméthicone de cétyle	1,50
20	Hydroxyde Stearate d' Aluminium et de Magnesium	1,00
	Cire d'abeille	1,00
	Acide isostéarique	1,00
	Chlorure de sodium	1,00
25	Acétate de tocophéryle	0,50
	Parfum	0,38
	Gomme guar	0,30
	Silice	0,30
	Octyldodecanol	0,15
	Oxydes de fer	0,13
30	Gluconate de zinc	0,08
	Système conservateur	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires Pharmascience

35

40

Exemple 6 : Formule d'un stick hydratant

5	Ingrédient	Poids en %
	Huile de ricin	23,00
10	Alcool Oleique	20,00
	Huile de palme hydrogénée	17,00
	Cire de Candelilla	11,00
	Cire d'abeille	10,00
15	Huile minérale	9,57
	Méthoxycinnamate d'octyle	4,00
	Peptide de lupin (1)	0,1 à 10
20	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Beurre de karité	2,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
25	Quaternium-18 Hectorite	1,10
	Dioxyde de titane	1,00
	Acétate de tocophéryle	0,50
30	Carbonate de Propylène	0,33
	Parfum	QS

(1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires Pharmascience

40

45

50

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

24

Exemple 7 : Formule d'un stick pour la protection solaire

5	Ingrédient	Poids en %
	Coco-glycerides hydrogénés	12,35
	Huile de ricin hydrogénée	12,00
	Triglyceride Caprylique/Caprique	10,45
	Huile de ricin	10,00
10	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Cyclométhicone	9,60
	Dioxyde de titane	8,36
	Peptide lupin (1)	0,1 à 10
	Oleate de décyle	7,62
15	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Cire de Candelilla	7,00
	Cire d'abeille	5,50
	Octanoate de cétéaryle	5,20
	Palmitate d'octyle	3,19
	Hydroxide Stearate d' Aluminium et de Magnesium	2,40
20	Oxyde de zinc	2,30
	Dimethicone de cétyle	1,50
	Eau	0,60
	Octyldodecanol	0,58
	Cetyl Dimethicone Copolyol	0,50
25	Parfum	0,25
	Tocophérol	0,08
	Gluconate de zinc	0,08
	Hydrogenated Palm Glycerides Citrate	0,01

30 1) ACTIMP ®193 commercialisé par les laboratoires Pharmascience

35

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

25

Exemple 8 : Formule d'un lait apaisant après soleil

5	Ingrédient	Poids en %
	Eau	QSP 100
	Huile minérale	6,00
	Beurre de karité	5,00
	Huile de Jojoba	4,00
10	Huile de maïs	4,00
	Sebacate de dioctyle	2,00
	Alcool de cétéaryle	1,60
	Protéine d'amande hydrolisée	1,50
	2-Heptadecadienylfuran	0,1 à 10
	Bisabolol	1,00
15	Sodium PCA	1,00
	4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
	Cire d'abeille	1,00
	Coco-glycerides hydrogénés	1,00
	PEG-40 Stearate	1,00
	Polyacrylamide	0,60
20	Acetate de tocophéryle	0,50
	Glucoside de cétéaryle	0,40
	C13-14 Isoparaffine	0,30
	Carbomer	0,25
	Tromethamine	0,15
25	Laureth-7	0,07500
	Parfum	QS
	Système conservateur	QS

30

Exemple 9 : Evaluation de la composition de l'exemple 1 sur les propriétés énergétiques de la peau par RMN du phosphore 31

35 **METHODOLOGIE****Population et mode de sélection**

L'étude a été réalisée sur une population de 5 sujets.
40 Ces 5 sujets sont des sujets sains, de plus de 55 ans, de sexe féminin, ménopausés sans traitement substitutif et

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

26

avec une peau non photovieillie :

- Age moyen : 59 ans
- Age minimum : 55 ans
- Age maximum : 65 ans

5

Application du produit

Le 1^{er} jour de l'expérimentation (T0), une application du
10 produit a été effectuée sur une surface d'environ 10x4
cm² sur la face antérieure d'un des poignets par
l'expérimentateur.

Puis l'application du produit a été réalisée par le
volontaire deux fois par jour (matin et soir) pendant 14
15 jours.

Ces applications ont été effectuées sur un poignet défini
après randomisation.

Choix de l'essai

20

Le sujet était son propre témoin. Un poignet a reçu le
produit, le poignet controlatéral étant pris comme
référence non-traitée. L'étude était non comparative et
réalisée en ouvert.

25

Déroulement de l'étude

Des acquisitions contrôles ont été réalisées avant
application du produit (T0), puis à T+3 heures, T+7
30 heures, et T+14 jours. Le poignet témoin a été suivi
selon la même cinétique.

Durée d'une acquisition (un avant-bras) : 25 minutes.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

27

Imagerie par Résonance Magnétique

Ce test avait pour objectif d'évaluer, sur une période de 5 7 heures et de 14 jours, l'effet sur le métabolisme de la peau de l'application du produit de l'exemple 1. Les variations du métabolisme énergétique de la peau ont été déterminées par spectroscopie RMN du phosphore 31 grâce à la mesure des concentrations relatives des principaux 10 métabolites phosphorylés de la peau : phosphate inorganique (Pi), phosphocréatine (PCr), adénosine triphosphate (ATP). Pour des raisons liées à la géométrie du spectromètre RMN et d'efficacité des mesures, la zone d'intérêt a été prise au niveau de la face antérieure du 15 poignet.

Les acquisitions spectroscopiques ont été réalisées avec un spectromètre-imageur RMN Biospec BMT 24/40 2,35 Tesla (Bruker, Allemagne), équipé d'une antenne de surface 20 double accord proton-phosphore développée par la société Spincontrol pour la spectroscopie RMN in vivo de la peau. Les sujets étaient assis sur une chaise, bras tendu latéralement afin que le poignet soit au centre de l'aimant. Un système de contention a été utilisé de façon 25 à obtenir un positionnement reproductible du poignet par rapport à l'antenne de surface et d'assurer un contact étroit entre la zone scrutée et l'antenne de réception du signal RMN tout en maintenant un confort suffisant pendant la durée de l'acquisition (environ 25 minutes, 30 réglages compris).

Après accord de l'antenne à la fréquence de résonance du

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

28

proton (100,2 MHz), le réglage de l'homogénéité du champ magnétique a été réalisé à partir du signal de précession libre des protons de l'eau. La largeur à mi-hauteur du pic de l'eau (critère représentatif de l'homogénéité du champ magnétique) devait être inférieure à 50 Hz. L'antenne de surface a ensuite été accordée à la fréquence du phosphore (40,53 MHz) pour l'acquisition définitive. Les spectres ont été réalisés avec les paramètres suivants : impulsion radio-fréquence d'une durée de 250 μ s (t_p) et de gain égal à 5, temps de récupération (TR)=1,4 s, une gamme spectrale de 4000 Hz, un nombre d'accumulation (NS) égal à 600. Le signal RMN a été digitalisé par 4096 points.

15 Analyse des données

Pour l'analyse, les données brutes (signaux de précession libre) ont été transférées sur une station de travail SUN[®] et traitées avec un logiciel spécifique d'analyse de données RMN : Felix 95.0 (Biosym/MSI, San Diego, USA). Afin d'améliorer le rapport signal/bruit des spectres RMN, le signal de précession libre a été multiplié par une fonction exponentielle (LB=20) après application de la méthode du « zero filling ». Par la suite la transformation de Fourier, la phase et la ligne de base ont été corrigées. Les différents pics du spectre (Pi, PCr, α ATP, β ATP, γ ATP,) ont été ajustés par des fonctions Lorentziennes et leurs surfaces déterminées par intégration (la surface du pic étant directement proportionnelle à la concentration de la molécule à l'origine du signal RMN).

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

29

Le pH de la peau a été calculé à partir des déplacements chimiques du Pi et de la PCr avec la relation expérimentale de titration de l'acide phosphorique (MADDEN A., « pH calibration curve at 1.5 Tesla, *Phys. Med. Biol.*, 34, 1289-1293, 1989) dérivée de l'équation de Henderson-Hasselbach suivante:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\sigma - 3,38 / 5,70 - \sigma)$$

10 où σ est le déplacement chimique (en ppm) du Pi par rapport au pic de PCr pris comme référence. Le pKa de l'acide phosphorique est égal à 6,70.

Pour chaque sujet, les mesures de surface, les rapports
15 PCr/Pi (aire du pic de PCr/aire du pic de Pi), ATP/Pi, PCr/P_{total}, PCr/ATP, Pi/P_{total}, et ATP/P_{total} aux différents temps ont été déterminés (où P_{total} est la somme des aires des pics correspondants aux métabolites pré-cités). Les rapports de métabolites qui représentent des
20 concentrations relatives permettent de suivre l'évolution des différents métabolites au cours du temps. Les variations de ces rapports au cours du temps peuvent également être déterminées au moyen des pourcentages de variation calculés en prenant la valeur au temps T0 comme
25 référence selon :

[(R_T - R_{T0}) / R_{T0} *100] où R_T est la valeur d'un rapport de métabolites à un temps T donné

R_{T0} est la valeur du même rapport au temps T0

30

L'analyse des données a été réalisée par comparaison des

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

30

mesures des paramètres RMN entre les temps T+3 heures, T+7 heures, T+14 jours après application et la mesure réalisée à T0, mais aucune analyse statistique des données n'a été réalisée du fait du faible
5 échantillonnage.

RESULTATS

L'interprétation des résultats est basée sur la comparaison entre les rapports des métabolites.

10 Les résultats moyens des 5 volontaires pour les différents rapports ont donné lieu aux observations suivantes :

- On observe une augmentation à T+3 heures des rapports PCr/Pi (+9,1%), ATP/Pi (12,1%) après traitement par le
15 produit de l'exemple 1.

- Ces évolutions sont également observées à T+7 heures pour ces mêmes rapports PCr/Pi (4,3%), ATP/Pi (14,5%), ainsi que pour le rapport ATP/Ptotal (5,5%) après traitement par le produit de l'exemple 1.

20 - A long terme (T+14j), on observe également une augmentation de ces rapports: PCr/Pi (5,3%), ATP/Pi (16,9%), et ATP/Ptotal (6,8%) après traitement par le produit de l'exemple 1.

- En revanche pour les rapports PCr/Ptotal, PCr/ATP et le
25 pH, aucune variation importante n'a été observée aux différents temps après un traitement par le produit de l'exemple 1.

- Aucune variation n'a été notée pour le poignet témoin durant toute la période du suivi.

30

L'augmentation des rapports PCr/Pi (+9,1% à T+3h), ATP/Pi (+16,9% à T+14j) observée lors du traitement par le

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

31

produit de l'exemple 1 peut donc être corrélée à une augmentation du statut énergétique de la peau. Ceci implique parallèlement que le rapport P_i/P_{total} doit diminuer, ce qui a été observé à T+3 heures (-8,5%), T+7

5 heures (-7,3%) et T+14 jours (-8,6%).

Il apparaît donc que l'application du produit de l'exemple 1 a entraîné une amélioration du statut énergétique des cellules de la peau.

10 Exemple 10 : Etude contrôlée en double aveugle de la composition de l'exemple 1 versus les excipients

METHODOLOGIE

Population

L'étude a été réalisée sur une population de 10 femmes

15 ménopausées, sujets sains, sans traitement substitutif et avec une peau non photovieillie.

Application du produit

Le produit de l'exemple 1 ou les excipients seuls ont été

20 appliqués 2 fois par jour pendant 14 jours sur les avant-bras.

Le choix de l'essai, le déroulement de l'étude, l'acquisition spectroscopique et l'analyse des données ont

25 été réalisés selon le même modèle que celui décrit à l'exemple 9 ci-dessus.

En revanche ce test a pour objectif de démontrer que l'activité sur l'amélioration du statut énergétique cellulaire de la peau émane bien des trois principes

30 actifs c'est pourquoi une comparaison avec l'activité des excipients seuls a été menée dans cette étude.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

32

RESULTATS

L'interprétation des résultats est basée sur la comparaison entre les rapports des métabolites.

- 5 Les résultats moyens des 10 volontaires pour les différents rapports ont donné lieu aux observations suivantes :
- On observe une augmentation à T+3 heures des rapports PCr/Pi (+10%), ATP/Pi (6,6%) après traitement par le produit de l'exemple 1, en comparaison avec l'augmentation des mêmes rapports pour les excipients seuls : PCr/Pi (+6,6%) et ATP/Pi (+5,7%).
 - Ces évolutions sont également observées à T+7 heures pour ces mêmes rapports PCr/Pi (+9,1%), ATP/Pi (+7,6%), en comparaison avec ces mêmes rapports pour les excipients seuls : PCr/Pi (+6,2%) et ATP/Pi (+6,2%).
 - A long terme (T+14j), on observe également une augmentation de ces rapports: PCr/Pi (+9,7%), ATP/Pi (+4,9%), après traitement par le produit de l'exemple 1, en comparaison avec ces mêmes rapports pour les excipients seuls : PCr/Pi (+2,5%) et ATP/Pi (+1,8%).
 - On note qu'après un traitement par le produit de l'exemple 1 pendant 14 jours, le rapport PCr/Ptotal a augmenté de +5,4%, en comparaison avec ce même rapport PCr/Ptotal pour les excipients purs (+1,4%).
 - Aucune variation n'a été notée pour le poignet témoin durant toute la période du suivi.

L'augmentation des rapports PCr/Pi, ATP/Pi observée lors du traitement par le produit de l'exemple 1 en comparaison avec les résultats obtenus sur les excipients seuls peut donc être corrélée à une augmentation du

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

33

statut énergétique de la peau grâce à la présence de l'association des trois principes actifs, le 2-heptadecadienylfuran, les peptides de lupin et la 4,5,7-trihydroxyisoflavone.

5

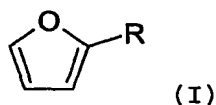
WO 02/074278

PCT/FR02/00905

34

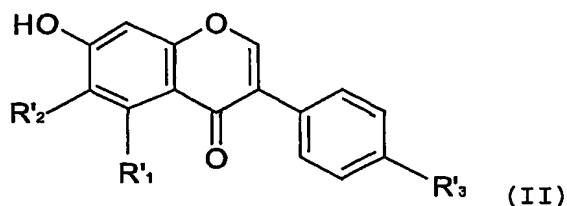
Revendications

1. Composition topique comprenant une association de lipides furaniques d'avocat et d'isoflavones naturelles, dans laquelle les lipides furaniques d'avocat sont des composés de formule (I) :



dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C₁₁-C₁₉, de préférence C₁₃-C₁₇, saturée ou comprenant une à trois insaturations éthyléniques et/ou acétyléniques, présents sous forme d'un mélange de ces composés de formule (I) ou sous forme pure et les isoflavones naturelles sont soit sous forme pure soit sous forme de mélange et sont choisies parmi

15 - les isoflavones de formes aglycones, de formule (II):



dans laquelle R'₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'₃ représente un groupe hydroxy et

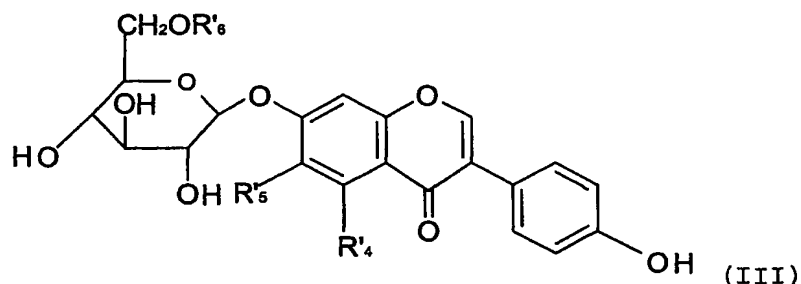
- les isoflavones de formes glycosylées, de formule (III) :

25

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

35



dans laquelle R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, R'_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R'_6 représente un atome d'hydrogène.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les isoflavones sont choisies parmi la Daidzéine, la Génistéine, la Glycitéine, la Daidzine, la Génistine et la Glycitine.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de lipide furanique d'avocat le 2-furanyl-8-11-*cis*-heptadécadiène.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'avocat sont présents entre 0,1 et 10% en poids (p/p) et les isoflavones, exprimées en isoflavones pures sont présentes entre 0,01 et 10% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique.

15 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'avocat sont présents entre 0,1 et 5% en poids (p/p) et les isoflavones sont présentes entre 0,01 et 5% en poids (p/p) par rapport au poids total de la composition topique.

25 6. composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

36

en outre un extrait peptidique de lupin.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait sec peptidique de lupin comprend au moins 70% de peptide.

5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,05 à 0,2% en poids de 4,5,7-trihydroxy-isoflavone (p/p), de 0,5 à 2% en poids (p/p) de 2-furanyl-8-11-cis-heptadécadiène et de 1,5 à 3% en poids (p/p) de peptides
10 de lupin mis en solution à 10% dans l'eau, par rapport au poids total de la composition topique.

9. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre la vieillissement cutané, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer la composition selon l'une
15 quelconque des revendications 1 à 8 sur une peau sénescence, comportant une zone brûlée ou bien nécessitant une cicatrisation.

10. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'on applique la
20 composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 sur une peau sénescence due à un vieillissement intrinsèque ou extrinsèque.

11. Méthode de traitement cosmétique pour lutter contre le vieillissement cutané postménopausal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer la
25 composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 sur la peau.

12. Utilisation d'une composition topique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la
30 préparation d'une composition dermatologique destinée à améliorer le métabolisme énergétique de la peau sénescence, comportant une zone brûlée ou bien

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

37

nécessitant une cicatrisation.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la composition dermatologique est destinée à améliorer le métabolisme énergétique
5 cellulaire lié au métabolisme du phosphore mitochondrial.

14. Utilisation selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que la composition dermatologique est destinée à améliorer le métabolisme énergétique cellulaire de la peau affectée par un vieillissement
10 postménopausal.

WO 02/074278

PCT/FR02/00905

Feuille n° 1.

Cadre n° VIII.iv) DÉCLARATION : QUALITÉ D'INVENTEUR
(seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)*La déclaration doit être conforme au libellé standard suivant prévu à l'instruction 214; voir les notes relatives aux cadres n° VIII, VIII.i) à v) (généralités) et les notes spécifiques au cadre n° VIII.iv). Si ce cadre n'est pas utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.***Déclaration relative à la qualité d'inventeur (règles 4.17.iv) et 51bis.1.a)iv))**
aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique :

Par la présente, je déclare que je crois être le premier inventeur original et unique (si un seul inventeur est mentionné ci-dessous) ou l'un des premiers coinventeurs (si plusieurs inventeurs sont mentionnés ci-dessous) de l'objet revendiqué pour lequel un brevet est demandé.

La présente déclaration a trait à la demande internationale dont elle fait partie (si la déclaration est déposée avec la demande).

La présente déclaration a trait à la demande internationale n° PCT/FR02/00905 (si la déclaration est remise en vertu de la règle 26ter).

Par la présente, je déclare que mon domicile, mon adresse postale et ma nationalité sont tels qu'indiqués près de mon nom.

Par la présente, je déclare avoir passé en revue et comprendre le contenu de la demande internationale à laquelle il est fait référence ci-dessus, y compris les revendications de ladite demande. J'ai indiqué dans la requête de ladite demande, conformément à la règle 4.10 du PCT, toute revendication de priorité d'une demande étrangère et j'ai identifié ci-dessous, sous l'intitulé "Demandes antérieures", au moyen du numéro de demande, du pays ou du membre de l'Organisation mondiale du commerce, du jour, du mois et de l'année du dépôt, toute demande de brevet ou de certificat d'auteur d'invention déposée dans un pays autre que les États-Unis d'Amérique, y compris toute demande internationale selon le PCT désignant au moins un pays autre que les États-Unis d'Amérique, dont la date de dépôt est antérieure à celle de la demande étrangère dont la priorité est revendiquée.

Demandes antérieures :

Par la présente, je reconnais l'obligation qui m'est faite de divulguer les renseignements dont j'ai connaissance et qui sont pertinents quant à la brevetabilité de l'invention, tels qu'ils sont définis dans le Titre 37, § 1.56, du Code fédéral des réglementations, y compris, en ce qui concerne les demandes de continuation-in-part les renseignements pertinents qui sont devenus accessibles entre la date de dépôt de la demande antérieure et la date du dépôt international de la demande de continuation-in-part.

Je déclare par la présente que toute déclaration ci-incluse est, à ma connaissance, véridique et que toute déclaration formulée à partir de renseignements ou de suppositions est tenue pour véridique; et de plus, que toutes ces déclarations ont été formulées en sachant que toute fausse déclaration volontaire ou son équivalent est passible d'une amende ou d'une incarcération, ou des deux, en vertu de la Section 1001 du Titre 18 du Code des États-Unis, et que de telles déclarations volontairement fausses risquent de compromettre la validité de la demande de brevet ou du brevet délivré à partir de celle-ci.

Nom : **MSIKA Philippe**

Domicile :
(ville et État (des États-Unis d'Amérique), le cas échéant, ou pays)

Adresse postale : **226, rue Marcadet**

75018 PARIS - FRANCE

Nationalité : **Française**

Signature de l'inventeur :
(si elle ne figure pas dans la requête, ou si la déclaration a fait l'objet de corrections ou d'adjonctions en vertu de la règle 26ter après le dépôt de la demande internationale. La signature doit être celle de l'inventeur, il ne peut s'agir de celle du mandataire)

Date : **5 Avril 2002**
(de la signature qui ne figure pas dans la requête, ou de la déclaration qui a fait l'objet de corrections ou d'adjonctions en vertu de la règle 26ter après le dépôt de la demande internationale)

Nom : **CHOULOT Jean-Christophe**

Domicile :
(ville et État (des États-Unis d'Amérique), le cas échéant, ou pays)

Adresse postale : **6, square Pierrefite**

78120 RAMBOUILLET - FRANCE

Nationalité : **Française**

Signature de l'inventeur :
(si elle ne figure pas dans la requête, ou si la déclaration a fait l'objet de corrections ou d'adjonctions en vertu de la règle 26ter après le dépôt de la demande internationale. La signature doit être celle de l'inventeur, il ne peut s'agir de celle du mandataire)

Date : **5 Avril 2002**
(de la signature qui ne figure pas dans la requête, ou de la déclaration qui a fait l'objet de corrections ou d'adjonctions en vertu de la règle 26ter après le dépôt de la demande internationale)

☐ Cette déclaration continue sur la feuille suivante, "Suite du cadre n° VIII.iv)".

International Application No
PCT/FR 02/00905

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 00 62789 A (PHARMASCIENCE LAB ;PAUL FRANCOIS (FR); MSIKA PHILIPPE (FR); PICCIR) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application page 1, line 4-17 page 3, line 10-21 page 5, line 6-23 examples 2,3 claims 1,4,5,9-11</p> <p>---</p>	1-14
Y	<p>EP 0 775 480 A (HUBER S RICHARD ;COUNTS DAVID F (US)) 28 May 1997 (1997-05-28) page 2, line 15-22 page 3, line 28 -page 4, line 52 claims 1,2,4,5,7,9</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-5,8-14

☒ Patent family members are listed in annex.

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2002

Date of mailing of the international search report

29/08/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer _____

Bazzanini, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/00905

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 08652 A (UNILEVER PLC ;LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 8 February 2001 (2001-02-08) example 8 claims 1,5-7,9-11	1-14
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIYAZAKI, KOUJI ET AL: "Dermatological researches of isoflavone and Bifidobacterium-fermented soy milk extract" retrieved from STN Database accession no. 134:120538 XP002183472 abstract & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 112-117,	1-14
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKANO, YURI: "Development of the ingredients for anti- aging target on dermal reconstruction" retrieved from STN Database accession no. 134:76086 XP002183473 abstract & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 22-27,	1-14
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200126 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-248907 XP002183474 & JP 2001 039849 A (SHISEIDO CO LTD), 13 February 2001 (2001-02-13) abstract	1-5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00905

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0062789	A	26-10-2000	FR	2792202 A1	20-10-2000
			EP	1171143 A1	16-01-2002
			WO	0062789 A1	26-10-2000
EP 0775480	A	28-05-1997	US	5468490 A	21-11-1995
			EP	0775480 A1	28-05-1997
WO 0108652	A	08-02-2001	AU	6985500 A	19-02-2001
			WO	0108652 A1	08-02-2001
			EP	1198222 A1	24-04-2002
JP 2001039849	A	13-02-2001	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Indice Internationale No
PCT/FR 02/00905

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K7/48		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 00 62789 A (PHARMASCIENCE LAB ; PAUL FRANCOIS (FR); MSIKA PHILIPPE (FR); PICCIR) 26 octobre 2000 (2000-10-26) cité dans la demande page 1, ligne 4-17 page 3, ligne 10-21 page 5, ligne 6-23 exemples 2,3 revendications 1,4,5,9-11	1-14
Y	EP 0 775 480 A (HUBER S RICHARD ; COUNTS DAVID F (US)) 28 mai 1997 (1997-05-28) page 2, ligne 15-22 page 3, ligne 28 -page 4, ligne 52 revendications 1,2,4,5,7,9	1-5,8-14
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 août 2002		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 29/08/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Bazzanini, R

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 I nde Internationale No
 PCT/FR 02/00905

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 01 08652 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 8 février 2001 (2001-02-08) exemple 8 revendications 1,5-7,9-11 ---	1-14
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIYAZAKI, KOUJI ET AL: "Dermatological researches of isoflavone and Bifidobacterium-fermented soy milk extract" retrieved from STN Database accession no. 134:120538 XP002183472 abrégé & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 112-117, ---	1-14
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKANO, YURI: "Development of the ingredients for anti- aging target on dermal reconstruction" retrieved from STN Database accession no. 134:76086 XP002183473 abrégé & FRAGRANCE J. (2000), 28(12), 22-27, ---	1-14
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 200126 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-248907 XP002183474 & JP 2001 039849 A (SHISEIDO CO LTD), 13 février 2001 (2001-02-13) abrégé -----	1-5

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde internationale No

PCT/FR 02/00905

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0062789	A	26-10-2000	FR 2792202 A1 EP 1171143 A1 WO 0062789 A1	20-10-2000 16-01-2002 26-10-2000
EP 0775480	A	28-05-1997	US 5468490 A EP 0775480 A1	21-11-1995 28-05-1997
WO 0108652	A	08-02-2001	AU 6985500 A WO 0108652 A1 EP 1198222 A1	19-02-2001 08-02-2001 24-04-2002
JP 2001039849	A	13-02-2001	AUCUN	